

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 271**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2009 PCT/US2009/058177**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2010 WO10036777**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2009 E 09816838 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2328539**

54 Título: **Composición de revestimiento de comprimido liso y con alto contenido de sólidos**

30 Prioridad:

**25.09.2008 US 100036 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.06.2018**

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)  
300 Delaware Avenue Suite 303  
Wilmington, DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**TERZIAN, LANA, L. y  
PORTER, STUART, C.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 674 271 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición de revestimiento de comprimido liso y con alto contenido de sólidos

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones de revestimiento, y a los métodos de revestimiento de sustancias sólidas, por ejemplo, comprimidos, gránulos, pastillas, dulces, semillas y similares, con estas composiciones de revestimiento, y a los productos así producidos.

10

### **Descripción de la técnica anterior**

Los revestimientos desempeñan papeles importantes en muchos segmentos de la industria, incluidos: agrícola, automotriz, bioquímica, química, informática, bienes de consumo, alimentos, electrónica, atención médica, materiales, nutricional, farmacéutica y veterinaria. La ubicuidad de los revestimientos en muchas artes de aplicación se debe a la amplia gama de funcionalidades que confieren, tales como: protección (por ejemplo, absorción de agua, daño ultravioleta), separación (por ejemplo, incompatibilidades químicas), liberación alterada de ingredientes activos (por ejemplo, liberación inmediata, extendida, retrasada, controlada) y modificación de la percepción sensorial (por ejemplo, suavidad/rugosidad, sabor, color).

20

Un revestimiento se puede definir como una capa que cubre una superficie, especialmente una superficie sólida. Esta capa puede ser homogénea o heterogénea en su composición y variar en uniformidad y continuidad. De hecho, se pueden colocar revestimientos o materiales adicionales sobre un revestimiento. Debido a la gran variedad de aplicaciones de revestimientos, se ha desarrollado una amplia gama de métodos para aplicar revestimientos a la superficie del recipiente. Los ejemplos de estos métodos son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen: medición de cuchillas, revestimiento por cepillado, revestimiento por inmersión, electrodeposición, revestimiento de películas, revestimiento por rodillos y revestimiento por pulverización.

25

La presente invención describe composiciones de revestimiento y los productos recubiertos que son particularmente adecuados para las industrias agrícola, nutricional, farmacéutica y veterinaria debido a su toxicidad extremadamente baja, y los métodos utilizados para producirlos. En realizaciones preferidas, estos revestimientos pueden encontrar uso en formas de dosificación oral (por ejemplo, bucal, sublingual, ingerida), rectal y vaginal. Dichos revestimientos pueden tener un fin estético, lo que significa que mejoran el aspecto del producto recubierto (por ejemplo, color, brillo y suavidad) y/o proporcionan una liberación inmediata al ingrediente activo, lo que significa que los revestimientos sustancialmente no controlan, retrasan, extienden o modifican la liberación de activos en comparación con un producto equivalente no recubierto.

30

35

La novedad de la presente invención se comprende mejor al describir las características de rendimiento exigidas de un revestimiento ideal. Dicho revestimiento proporciona un rendimiento superior de la preparación del revestimiento, a través del proceso de aplicación del revestimiento y al rendimiento del producto final. Cada una de estas áreas presenta desafíos para el científico de la formulación.

40

En primer lugar, los sistemas de revestimiento listos para su uso son muy preferidos dentro de la industria, evitando la personalización de formulaciones de revestimiento por parte del usuario final que pueden dar lugar a complicaciones de compra y variabilidad en la calidad del producto. El sistema de revestimiento prefabricado debe proporcionarse como un polvo seco que puede almacenarse a temperaturas ambiente y humedades relativas. Dicho revestimiento debe ser fácil de preparar en un sistema disolvente simple que preferiblemente está basado en agua, o incluso más preferiblemente, usa agua como único disolvente. Deben evitarse los sistemas de revestimiento que requieren disolventes no acuosos o etapas especiales de procesamiento de premezcla. El polvo seco debe dispersarse y disolverse fácilmente, sin producir grumos, ojos de pescado o espuma, y no debe dejar arenilla que pueda ensuciar el filtro o bloquear la boquilla de pulverización.

45

50

La etapa de revestimiento, realizada habitualmente por revestimiento por pulverización, representa la siguiente prueba de la calidad del revestimiento. El líquido de revestimiento debe poseer una viscosidad suficientemente baja para permitir el bombeo y la atomización sin problemas por las boquillas de revestimiento (también llamadas pistolas). Los líquidos de revestimiento que son demasiado viscosos, que puede ser causado por una selección inadecuada de ingredientes o un contenido de sólidos demasiado alto, pueden provocar barbaduras y obstrucciones en las boquillas, lo cual puede requerir mucho tiempo para resolverse y causar problemas con la atomización efectiva del líquido de revestimiento. Un líquido de revestimiento ideal se atomiza limpiamente y permanece lo suficientemente fluido después de ponerse en contacto con el sustrato (es decir, comprimidos) con el fin de extenderse, proporcionar una distribución uniforme y unirse en una película unificada. El resultado es la uniformidad en la cobertura de la capa de revestimiento, el espesor y la homogeneidad de la composición. Si el líquido de revestimiento contiene un nivel de sólidos insuficientemente bajo, puede producirse una fase de secado prolongada. En consecuencia, el tiempo de proceso puede ser desfavorablemente largo, con una mayor probabilidad de aglomeración de sustrato recubierto. Además, un revestimiento ideal facilita el uso de temperaturas de secado elevadas para reducir el tiempo de proceso.

55

60

65

Más que nada, el revestimiento ideal ofrece un rendimiento superior del producto. Múltiples propiedades caracterizan el revestimiento final, que incluyen una buena adhesión y brillo del revestimiento, baja rugosidad superficial, buena uniformidad visual, buena intensidad de color y uniformidad del color, buena estabilidad del revestimiento y excelente nitidez del logotipo (es decir, indentaciones). Si bien el sustrato al que se aplica el revestimiento puede influir en estas propiedades, un revestimiento ideal proporciona la robustez suficiente para permitir su uso extensivo en varias sustratos. Además, el producto recubierto no exhibe migración de humedad entre el núcleo y la capa o capas de revestimiento, lo que puede alterar la estabilidad del producto y los perfiles de liberación.

Se han hecho descripciones de revestimientos farmacéuticamente aceptables en la técnica anterior, e incluyen: patentes de los Estados Unidos 4.576.604; 4.717.569; 5.273.760; 5.286.493; 5.407.686; 5.470.581; 5.630.871; 5.743.947; 5.998.478; 6.468.561; y 6.723.348. No obstante, las composiciones y los atributos de estos revestimientos no alcanzan las cualidades de la presente invención.

Por ejemplo, un folleto comercial de International Specialty Products introduce revestimientos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP/VA) como una mejora sobre los revestimientos que contienen solo éteres de celulosa, como HPMC. Los revestimientos hechos a partir de dichas formulaciones también se describen en el documento US 2004/0001884. Los revestimientos de HPMC-PVP/VA presentan baja viscosidad y, por lo tanto, facilitan un alto rendimiento de producción del revestimiento. A un nivel de sólidos total del 25 %, la viscosidad de un revestimiento que contiene el 90 % de PVP/VA y el 10 % de HPMC (p/p) es de aproximadamente 9500 cP inferior que un revestimiento de HPMC al 100 %. En este folleto, los ejemplos de revestimiento de HPMC-PVP/VA carecen de plastificante, cuya adición es necesaria para la flexibilidad del revestimiento ("robustez"). Cuando se añade a un revestimiento, el PVP/VA y los plastificantes pueden afectar negativamente la estabilidad del color de los colorantes añadidos, una seria desventaja para los productos comerciales. La presente invención supera esta limitación de la estabilidad del color y adicionalmente consigue comprimidos más lisos que los que se pueden obtener de otro modo.

También se conocen en la técnica anterior revestimientos basados en polidextrosa, que incluyen revestimientos descritos en la patente de Estados Unidos 6.468.561. La adición de polidextrosa resuelve el problema de estabilidad del color mencionado anteriormente para revestimientos que contienen solo HPMC y PVP/VA. Sin embargo, los revestimientos de HPMC-polidextrosa sufren una limitación de procesabilidad debido a su viscosidad cuando se pulverizan a los niveles de contenido de sólidos expresados en la presente invención. Las composiciones de la patente '561 tienen una alta viscosidad, especialmente para revestimientos que contienen un 20 % de sólidos o más para los que se informaron viscosidades de 600 cP o más. La alta viscosidad es una gran preocupación debido al bombeo y atomización inapropiados del revestimiento. Por lo tanto, las aplicaciones comerciales de alto rendimiento están limitadas para los revestimientos enseñados por la patente '561. La patente '561 tampoco describe las ventajas combinadas del proceso y la calidad logradas por la presente invención, tales como la suavidad del comprimido, la nitidez del logotipo y la uniformidad del revestimiento.

Gil et al., (Eur. J. Pharm. Biopharm., 69, 1, 303-331, 2008) informaron de una subcapa de barrera de PVP/VA para servir como "una barrera a la penetración de agua" en una formulación de liberación controlada de clorhidrato de propranolol. El artículo informa que los comprimidos prototipo recubiertos con la capa base de PVP/VA proporcionan una liberación sostenida del activo, que es inherentemente diferente del revestimiento de liberación inmediata de la presente invención. Además, los atributos de calidad de la superficie como la suavidad y el brillo, que se potencian mediante las composiciones de la presente invención, son de poca importancia o de menor importancia para una capa de subrevestimiento de barrera descrita por Gil et al.

La patente de Estados Unidos 6.723.348 enseña un revestimiento de enmascaramiento del sabor, que puede comprender PVP/VA, específicamente para la preparación de clorhidrato de fexofenadina en forma de comprimido bucodispersable. La descripción no incluye información sobre el brillo, la suavidad, la estabilidad del color o los atributos de procesamiento, y no describe un revestimiento de película, como un continuo, aplicado completamente a través de la superficie de la forma de dosificación terminada.

El documento WO 02/098393 describe una composición de revestimiento de comprimido que incluye una mezcla de alginato de sodio, un copolímero de PVP/VA y opcionalmente HPMC y/o HPC.

Otros ejemplos de la técnica anterior enseñan revestimientos basados en PVP/VA, pero dentro de un alcance más estrecho. Por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. 2005/0112195 se muestran revestimientos de HPMC-PVP/VA que comprenden una elevada carga de fármaco (85 %-97 % en p/p). En la solicitud de patente se reconoce que los polímeros de dicho revestimiento ayudan a solubilizar el elevado nivel de fármaco. La solicitud no menciona otros atributos del producto como la suavidad, el brillo y la adhesión. Además, el contenido de polímero del revestimiento descrito en la solicitud de alta carga de fármaco es muy bajo, lo que indica que la verdadera intención del polímero es actuar como agente aglutinante/suspensor, y no como formador primario de película que permitiría un revestimiento de película elegante a disponer sobre la superficie de una forma de dosificación terminada.

Adicionalmente, en otro trabajo se describen composiciones de revestimiento, pero carecen de referencia a PVP/VA, que incluyen: revestimientos acuosos basados en maltodextrina de la patente de EE. UU. 5.470.581; y revestimiento de polímero celulósico-lactosa enseñado en las patentes de los Estados Unidos 5.630.871 y 5.743.947. No

describen el uso o los beneficios del copolímero de PVP/VA.

En resumen, la técnica anterior proporciona una descripción de revestimientos a base de agua relacionados, pero ninguno con la funcionalidad combinada de los descritos en este documento. A pesar de los avances en los materiales y métodos de revestimiento, todavía existe la necesidad de revestimientos que ofrezcan excelente procesabilidad (como se describe por la viscosidad del revestimiento y alto contenido de sólidos), buena adhesión del revestimiento, estabilidad del color mejorada y una superficie lisa y uniforme sin afectar negativamente la liberación de medicamento de la forma de dosificación. El objetivo de la presente invención es describir una nueva composición de revestimiento que aborde cada una de estas necesidades.

## Sumario de la invención

Se han descubierto revestimientos a base de agua que resuelven las deficiencias observadas en la técnica anterior. Estos revestimientos comprenden copolímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo), un éter de celulosa soluble en agua, un agente formador de película basado en la química de la D-glucosa, y un plastificante según la reivindicación 1. Dichas composiciones eran desconocidas hasta ahora y proporcionan mejoras generales en la adherencia del revestimiento, la suavidad y la estabilidad del color, así como la procesabilidad. Dichas composiciones están dirigidas para su uso en el revestimiento de sustratos sólidos o tipo sólidos, especialmente aquellos sustratos en materia agrícola, nutricional, farmacéutica y veterinaria.

## Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico de la viscosidad en función de los sólidos del revestimiento para los revestimientos producidos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 2.

Las Figs. 2A-D son gráficos de volumen acumulativo y fracción en peso en función del diámetro de gota para el revestimiento producido de acuerdo con el Ejemplo comparativo 2.

Las Figs. 3A-D son gráficos de volumen acumulativo y fracción en peso en función del diámetro de gota para el revestimiento producido de acuerdo con el Ejemplo comparativo 2.

Las Figs. 4A-B son fotografías de comprimidos recubiertos producidos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 3.

Las Figs. 5A-B son fotografías de comprimidos recubiertos producidos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 3.

La Fig. 6 es un gráfico de la rugosidad superficial en función de la velocidad de pulverización y los sólidos de revestimiento producidos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 3.

La Fig. 7 es un gráfico de la rugosidad superficial en función de la velocidad de pulverización y los sólidos de revestimiento producidos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 3.

La Fig. 8 es una fotografía de un comprimido recubierto producido de acuerdo con el Ejemplo 2.

Las Figs. 9A-B son micrografías de secciones transversales de comprimidos recubiertos producidos de acuerdo con el Ejemplo 4.

## Descripción detallada de la invención

El término "que comprende" abarca los términos más restrictivos "que consisten esencialmente en" y "que consta de".

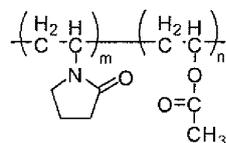
Todos los porcentajes, relaciones y proporciones utilizados en este documento se basan en una base en peso a menos que se especifique lo contrario.

La presente invención describe revestimientos a base de agua y sus productos recubiertos que proporcionan una combinación excepcional de propiedades que no se encuentran en la técnica anterior. Los revestimientos se basan en mezclas que comprenden copolímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo), un éter de celulosa soluble en agua, un formador de película basado en D-glucosa y un plastificante; el revestimiento puede contener opcionalmente ingredientes que pueden desempeñar el papel de colorantes, tales como tintes, pigmentos y lacas. Estos revestimientos proporcionan atributos que abarcan una adherencia de revestimiento mejorada, comprimidos más lisos, una estabilidad de color mejorada y una mejor procesabilidad que las composiciones de revestimiento conocidas.

### Copolímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo)

El copolímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP/VA) posee la estructura general que se

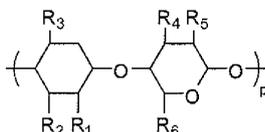
muestra en la fórmula:



- 5 en la que m y n adoptan cualquier número entero igual o mayor que 1, y el copolímero de PVP/VA es una copolimerización lineal aleatoria de los dos monómeros, N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo. El copolímero que contiene la proporción específica del 60 % de N-vinil-2-pirrolidona y el 40 % de acetato de vinilo también se conoce como copovidona. El copolímero de PVP/VA fabricado comercialmente incluye Plasdona® S-630 de International Specialty Products y Kollidon® VA64 de BASF, que contienen la relación del 60 % de N-vinil-2-pirrolidona:40 % de acetato de vinilo. Un método preferido para medir la distribución del peso molecular del copolímero de PVP/VA es el cromatógrafo de permeación en gel que emplea la detección de dispersión de luz multiángulo. El peso molecular promedio en peso (Mw) del copolímero de PVP/VA medido por este método es de aproximadamente 35.000-65.000 unidades de masa atómica (uma).
- 10
- 15 El aumento del contenido del monómero de acetato de vinilo (valores crecientes de n) tiene como resultado la disminución de la temperatura de transición vítrea y la solubilidad en agua del copolímero de PVP/VA. Para conferir solubilidad en agua, se prefieren los copolímeros de PVP/VA que contienen más de aproximadamente el 50 % de N-vinil-2-pirrolidona para su uso en esta invención. En la invención, las relaciones de monómeros varían desde el 55 % de N-vinil-2-pirrolidona:45 % de acetato de vinilo hasta el 99 % de N-vinil-2-pirrolidona:1 % de acetato de vinilo, y preferiblemente varían desde el 55 % de N-vinil-2-pirrolidona:45 % de acetato de vinilo a aproximadamente el 75 % de N-vinil-2-pirrolidona:25 % de acetato de vinilo. En una realización especialmente preferida, el copolímero contiene una relación de aproximadamente el 60 % de N-vinil-2-pirrolidona: 40 % de acetato de vinilo.
- 20

#### Éteres de celulosa

- 25 Además del polímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo), los revestimientos de la invención también comprenden al menos un éter de celulosa. Los éteres de celulosa son derivados semisintéticos de celulosa que se producen por reacciones de sustitución de los grupos 2-, 3- y/o 5-hidroxilo del anillo de D-glucosa. Como tal, una estructura general de éteres de celulosa solubles en agua que encuentran aplicación en las composiciones de revestimiento descritas en la presente invención es:
- 30



- 35 en la que cada uno de **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>**, **R<sub>5</sub>** y **R<sub>6</sub>** se selecciona independientemente. Los ejemplos de éteres de celulosa que proporcionan funcionalidad de formación de película incluyen: carboximetilcelulosa sódica (CMC Na), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y metilcelulosa (MC). Estos éteres de celulosa difieren en términos de los diversos grupos funcionales R, los grados de sustitución del grupo hidroxilo y el peso molecular.
- 40 La carboximetilcelulosa de sodio es una sal de sodio de un policarboximetiléter de celulosa, en la que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son OH; y **R<sub>3</sub>** y **R<sub>6</sub>** son CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COONa. La CMC Na es proporcionada por el siguiente fabricante bajo los nombres comerciales: Hercules Inc. (Aqualon® y Blanose®).
- 45 La hidroxietil celulosa es un poli (hidroxietil) éter de celulosa parcialmente sustituido, en la que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son OH y/u O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>H; y **R<sub>3</sub>** y **R<sub>6</sub>** son CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>H, en la que el subíndice x representa el número de unidades de monómero de hidroxietilo. La HEC es fabricada por: Hercules Inc. (Natrosol® G, HX, HHX, G y M).
- 50 La hidroxipropil celulosa es un poli (hidroxipropil) éter parcialmente sustituido de celulosa, en la que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son OH y/u O[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O]<sub>y</sub>H; y **R<sub>3</sub>** y **R<sub>6</sub>** son CH<sub>2</sub>OH y/o CH<sub>2</sub>O[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O]<sub>y</sub>H, en las que el subíndice y representa el número de unidades de monómero de hidroxipropilo. Las calidades de HPC producidas por Hercules Inc. incluyen: Klucel® EF, GF, HF, JF, LF y MF.
- 55 La hidroxipropilmetilcelulosa, también conocida por sus siglas HPMC y sus grados farmacéuticos, también se conoce con el nombre genérico de hipromelosa. La HPMC es una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada), en la que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son OH, OCH<sub>3</sub> y/u O[CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]<sub>y</sub>; y **R<sub>3</sub>** y **R<sub>6</sub>** son CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y/o CH<sub>2</sub>O[CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>]<sub>y</sub>, en las que el subíndice y representa el número de unidades de monómero de hidroxipropilo. Las siguientes empresas fabrican la HPMC: Dow Chemical (grados Methocel™ E3, E5, E6, E15, E50, E4M, E10M, F50, K3, K100, K4M, K15M, K100M), Shin-Etsu Chemical Company (Pharmacoat grados 603, 606, 615,

904), y Hercules Inc. (Benecel® MP 843, 814 y 844).

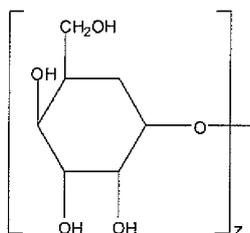
La metilcelulosa es el éter de celulosa sustituido más simple, en el que **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son OH y/o OCH<sub>3</sub>; y **R<sub>3</sub>** y **R<sub>6</sub>** son OH y/o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. La metilcelulosa se fabrica a nivel comercial por las siguientes compañías: Dow Chemical Company (Methocel™ A4C, A4M, A15 y A15C); y Shin Etsu Chemical Company (Metolose SM).

#### Plastificante

El plastificante especificado en la invención descrita es cualquiera de las composiciones conocidas que mejoran las propiedades plásticas de la composición polimérica, por ejemplo, aumentando la flexibilidad y/o la durabilidad al disminuir la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de la composición. Preferiblemente, el plastificante está aprobado para uso humano. Ejemplos de dichos plastificantes incluyen: citratos (por ejemplo, citratos de acetiltributilo, acetiltrietilo, tributilo y trietilo), glicoles (por ejemplo, polietilenglicol y propilenglicol, glicerina), triglicéridos de cadena media (por ejemplo, mezclas de ácido caprílico y ácido cáprico), ftalatos (por ejemplo, ftalatos de dibutilo, dietilo y dimetilo), estearatos (por ejemplo, monoestearato de glicerilo) y triacetina. El nivel de adición necesario de plastificante depende de los grados de la HPMC y la copovidona, y por lo tanto del grado de plastificación necesaria.

#### Agente formador de película de D-glucosa

Los revestimientos inventados también comprenden un agente formador de película basado en la química de la D-glucosa seleccionado del grupo que consiste en maltodextrina y povidexrosa. Todos estos materiales comparten una química común como sugiere la fórmula:



en la que  $z$  representa el número de unidades de D-glucosa.

La maltodextrina es un polisacárido soluble en agua con una fórmula empírica de  $(C_6H_{10}O_5)_zH_2O$ . Está compuesto de los enlaces glicosídicos 1-4 y 1-6 de la unidad D-glucosa. Los ejemplos disponibles en el mercado de maltodextrina incluyen los productos Maltrin® M040, M100, M150, M180, M510, M520 y M700 de Grain Processing Corporation.

La povidexrosa, también conocida como poli-D-glucosa, es un polímero de glucosa altamente reticulado, soluble en agua, sintético, con cantidades más pequeñas de sorbitol y ácido cítrico. La povidexrosa tiene una fórmula empírica de  $(C_6H_{12}O_6)_z$ . Los enlaces 1,4-glicosídicos predominan en la povidexrosa, pero existen otros enlaces de forma natural. En relación con otros polímeros, la povidexrosa se puede considerar un polímero de bajo peso molecular, ya que el rango en el peso molecular es de aproximadamente 500 uma-20.000 uma. Las descripciones de povidexrosa se proporcionan en monografías de la US Pharmacopeia 31/National Formulary 26 (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 2007) y Food Chemical Codex, Sexta Edición (US Pharmacopeia, Rockville, MD, 2008), ambas incorporadas en su totalidad por referencia. La povidexrosa disponible en el mercado está disponible de varios fabricantes y nombres comerciales, que incluyen: Danisco Sweeteners Ltd. (Litesse®, Litesse® Two y Litesse® Ultra).

La copovidona, HPMC, los agentes formadores de película ejemplificados basados en D-glucosa, y los plastificantes ejemplificados se describen en The Handbook of Pharmaceutical Excipients por R.C. Rowe, P. J. Sheskey, y S. C. Owen (Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003).

#### Niveles de composición

Los niveles de adición para estos cuatro ingredientes solo están limitados en cuanto a asegurar la preparación adecuada del revestimiento, la aplicación del proceso y las propiedades finales. Por ejemplo, los niveles de adición de copolímero de PVP/VA dependen de la proporción de N-vinil-2-pirrolidona:acetato de vinilo. Si se usa el copolímero de PVP/VA que contiene el 60 % de N-vinil-2-pirrolidona:40 % acetato de vinilo, entonces el revestimiento no debe contener más del 45 % de copolímero de PVP/VA para evitar revestimientos demasiado pegajosos al manejarse. Asimismo, se requiere un nivel mínimo de éter de celulosa para crear películas robustas, mientras que el nivel de adición superior está limitado solo en la medida en que los revestimientos con alto contenido de sólidos (es decir, más del 20 %) sigan siendo procesables (es decir, sin defectos de bombeo o atomización). Finalmente, el contenido de plastificante en el revestimiento debe ser suficiente para plastificar la película seca (lo que significa que es lo suficientemente flexible para evitar el astillado y agrietamiento durante el proceso de

revestimiento, secado y manipulación), y aun así producir un polvo seco y fluido que no se fusiona.

Los revestimientos de la presente invención como se define en la reivindicación 1 exhiben las propiedades deseadas cuando comprenden:

- 5
- aproximadamente del 25 % al 66 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 0,5 % al 60 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 0,1 % al 45 % de agente formador de película basado en D-glucosa, y
  - aproximadamente del 6 % al 22 % de plastificante.

10 Preferiblemente, las composiciones de revestimiento no pigmentadas comprenden:

- 15
- aproximadamente del 30 % al 50 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 25 % al 45 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 6 % al 37 % de agente formador de película basado en D-glucosa, y
  - aproximadamente del 8 % al 22 % de plastificante.

En las realizaciones no pigmentadas especialmente preferidas, las composiciones de revestimiento comprenden:

- 20
- aproximadamente del 30 % al 35 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 30 % al 35 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 20 % al 25 % de agente formador de película basado en D-glucosa, y
  - aproximadamente del 15 % al 20 % de plastificante.

25 Cuando un ingrediente que puede cumplir la función de un colorante (que incluye, entre otros, pigmentos, lacas y tintes) se incorpora a un revestimiento, los niveles definidos anteriormente cambian. En consecuencia, los revestimientos que contienen colorantes de la presente invención exhiben propiedades deseadas cuando comprenden:

- 30
- aproximadamente del 20 % al 45 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 0,5 % al 40 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 0,1 % al 30 % de agente formador de película basado en D-glucosa,
  - aproximadamente del 5 % al 15 % de plastificante, y
  - hasta aproximadamente el 30 % de colorante.

35 Más preferiblemente, las composiciones de revestimiento que contienen colorantes comprenden:

- 40
- aproximadamente del 25 % al 35 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 20 % al 30 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 5 % al 25 % de agente formador de película basado en D-glucosa,
  - aproximadamente del 7 % al 15 % de plastificante, y
  - hasta aproximadamente el 30 % de colorante.

45 En realizaciones especialmente preferidas, las composiciones de revestimiento que contienen colorante comprenden:

- 50
- aproximadamente del 25 % al 30 % de éter de celulosa soluble en agua,
  - aproximadamente del 20 % al 25 % de copolímero de PVP/VA,
  - aproximadamente del 10 % al 20 % de agente formador de película basado en D-glucosa,
  - aproximadamente del 7 % al 13 % de plastificante, y
  - hasta aproximadamente el 30 % de colorante.

55 Los expertos en la materia conocen métodos para fabricar estos sistemas de revestimiento como polvos secos, e incluyen ingredientes de mezcla en seco usando mezcladores de grado comercial, incluidos los mezcladores de alto cizallamiento del diseño fabricado por Littleford Day, Inc. Si es ventajoso usar ingredientes líquidos, como el citrato de trietilo como plastificante, entonces se pueden pulverizar en y durante la mezcla en seco de los materiales en polvo.

60 Los métodos para aplicar el revestimiento de película a base de agua generalmente son los conocidos por un experto en la materia, e incluyen la aplicación del revestimiento líquido, usando una técnica de atomización por pulverización, en un cobertor de lecho fluidizado (pulverización superior, pulverización inferior o pulverización tangencial) o un cobertor de cubas (paredes sólidas y cubetas de revestimiento con aberturas laterales parcialmente perforadas o perforadas por completo); el revestimiento de película es una realización común de todas y cada una de estas técnicas. Entre los ejemplos de fabricantes comerciales de equipos de revestimiento adecuados y sus modelos se incluyen: O'Hara Technologies (Sistema de revestimiento de comprimidos Labcoat M/MX; Labcoat I, II-X y III, y Fastcoat), Manesty (Premier 200), GEA Process Engineering Inc. (Precision Coater™, Top Spray Coater™,

65

Niro Pharma Spray Dryer™) y Cronimo Group (Multi Cota).

Se ha descubierto que las composiciones de revestimiento mencionadas anteriormente producen revestimientos sorprendentemente robustos que pueden procesarse de forma mucho más agresiva de lo que normalmente esperarían los expertos en la materia, especialmente cuando se comparan con otros tipos de revestimientos. Los beneficios de estas composiciones de revestimiento se proporcionan en los ejemplos (como se indica en las Figs. 1, 2 y 3).

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se desarrolló una fórmula de revestimiento de esta invención y contenía los ingredientes que se muestran en la Tabla 1. Este revestimiento se fabricó con hasta un 25 % de sólidos totales y contenía HPMC, copovidona, polidextrosa, polietilenglicol y un triglicérido de cadena media, que se vende bajo el nombre comercial de Miglyol®. En este caso, el Miglyol® y el polietilenglicol funcionan como plastificantes, con el objetivo principal de aumentar la flexibilidad de la película.

Este revestimiento se aplicó sobre 2 kg de comprimidos sin revestimiento utilizando un cobertor a escala de laboratorio, el O'Hara Labcoat II-X equipado con una cubeta de 15 pulgadas. Las condiciones operativas usadas para producir los comprimidos recubiertos de referencia se resumen en la Tabla 2.

La robustez de este revestimiento permitió escalar el proceso desde equipos de laboratorio a equipos a escala piloto y finalmente a equipos a escala de producción (Tabla 2).

Tabla 1: Fórmula de revestimiento del Ejemplo 1

Ingrediente	Nivel de adición en base seca (p/p)	
HPMC	tipo 2910, 6 cP	25,0 %
copovidona	Plasdone® S-630	22,5 %
polietilenglicol	tipo 3350	9,5 %
polidextrosa	Litesse® Two	15,0 %
triglicéridos de cadena media	Miglyol® 810	3,0 %
pigmento		25,0 %
<b>total</b>		<b>100,0 %</b>

Tabla 2: Condiciones del proceso para crear comprimidos recubiertos de acuerdo con el Ejemplo 1

parámetro de proceso	configuración de parámetros		
	escala de laboratorio	escala piloto	escala de producción
<u>Características del equipo</u>			
tipo de cubeta	O'Hara LabCoat II-X equipado con cubetas de 15 pulgadas	O'Hara LabCoat II-X equipado con cubetas de 30 pulgadas	Manesty Premier 200
tipo de pistola	Schlick equipado con boquilla ABC	Schlick equipado con boquillas ABC	Manesty Opticoat
número de pistolas de pulverización utilizadas	1	2	3
<u>Condiciones de proceso específicas utilizadas</u>			
carga de la cubeta (kg)	2	40	170
distancia de la pistola al lecho (cm)	16	19	25-28
velocidad de giro (rpm)	15-20	7-10	6-8
volumen de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	250	600-700	2300-2500
punto de rocío del aire de entrada (°C)	10-13	10-13	10-13
temperatura del aire de entrada (°C)	55-60	55-60	60-65
temperatura del lecho del comprimido (°C)	42-48	38-44	38-42
temperatura del aire de escape (°C)	45-48	35-40	45-50
presión de aire de atomización (bar)	1,0-1,5	1,0-2,0	1,5-3,0
presión de aire de patrón (bar)	2,0-3,0	2,0-3,0	2,0-3,5

sólidos de revestimiento (% en p/p en agua)	20-25	20-25	20-25
velocidad de pulverización (g/min)	15-15,5	95-100	380-420

### Ejemplo comparativo 1

5 Se realizó un revestimiento comparativo al 19 % de sólidos totales disolviendo HPMC, un formador de película fuerte, con copovidona, que debilita considerablemente la resistencia de la película (Tabla 3). Como este revestimiento comparativo no contiene povidona y tiene un nivel general más elevado de HPMC, alguien con conocimientos en la materia consideraría que es más robusto que la formulación del Ejemplo 1 (que se muestra en la Tabla 1).

10 Este revestimiento se aplicó a 2 kg del mismo lote de comprimidos no recubiertos del Ejemplo 1. Se empleó el mismo equipo de proceso del Ejemplo 1 y las condiciones se resumen en la Tabla 4.

15 Para obtener comprimidos recubiertos aceptables, se requirió una condición de proceso de revestimiento muy nueva para este revestimiento. La velocidad de giro de la cubeta de revestimiento fue de 12 revoluciones por minuto (rpm), en lugar de las 18 rpm-20 rpm más típicas para la cubeta particular utilizada. Los intentos de aumentar la velocidad de giro de la cubeta dieron como resultado bordes desgastados del comprimido. Además, no se pudo realizar un aumento en el nivel de sólidos de revestimiento sin afectar adversamente la calidad del comprimido recubierto. Como resultado, el revestimiento de este Ejemplo comparativo se consideró inadecuado y no se seleccionó para

20

Tabla 3: Fórmula de revestimiento del ejemplo comparativo 1

ingrediente	nivel de adición en base seca (p/p)
HPMC (grado 2910, 6 cP)	47,0 %
copovidona (60 % VP /40 % VA ratio)	15,5 %
polietilenglicol 3350	12,5 %
pigmento	25,0 %
<b>total</b>	<b>100,0 %</b>
<b>revestimiento de contenido de sólidos en agua</b>	<b>19,0 %</b>

Tabla 4: Condiciones del proceso para crear los comprimidos recubiertos del Ejemplo comparativo 1

parámetro de proceso	ajuste
tipo de cubeta	O'Hara LabCoat II-X equipado con cubetas de 15 pulgadas
tipo de pistola	Schlick equipado con boquilla ABC
número de pistolas de pulverización utilizadas	1
carga de la cubeta (kg)	2
distancia de la pistola al lecho (cm)	8
velocidad de giro (rpm)	12
volumen de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	250
punto de rocío del aire de entrada (°C)	10-13
temperatura del aire de entrada (°C)	55-60
temperatura del lecho del comprimido (°C)	42-48
temperatura del aire de escape (°C)	45-48
presión de aire de atomización (bar)	1,0-1,5
presión de aire de patrón (bar)	2,0-3,0
sólidos de revestimiento (% en p/p)	20-25
velocidad de pulverización (g/min)	15-15,5

### 25 Ejemplo comparativo 2

El revestimiento del Ejemplo 1 se comparó con un revestimiento basado en alcohol polivinílico (PVA) disponible en el mercado (Opadry® II, BPSI Holdings). Se prepararon suspensiones de cada revestimiento con los siguientes sólidos totales en agua: 15 %, 17,5 %, 20 %, 22,5 %, 25 %, 27,5 % y 30 %.

30

Las viscosidades de estas suspensiones se midieron usando un reómetro TA Instruments ARG2 equipado con placas paralelas de acero inoxidable de 60 mm. Las viscosidades se midieron a temperatura ambiente (22 °C).

El revestimiento del Ejemplo 1 produjo consistentemente viscosidades más altas que el revestimiento del Ejemplo comparativo 2 (Fig. 1).

35

Las características de atomización del revestimiento del Ejemplo 1 y el revestimiento del Ejemplo comparativo 2 se examinaron usando una boquilla de pulverización Schlick ABC, y se midieron los tamaños de gota y las

distribuciones de tamaño usando un Analizador de Tamaño de Gota Malvern. Se analizaron las suspensiones preparadas al 20 % y al 25 % de sólidos en agua para el revestimiento del Ejemplo 1 y el revestimiento del Ejemplo comparativo 2. El tamaño de la gota se examinó a 2 cm de la punta de la boquilla, y a 12 cm de la punta de la boquilla, esta última distancia es representativa de la distancia típica de la pistola al lecho de las cubetas de revestimiento a escala de laboratorio. La velocidad de pulverización utilizada fue de 24 g/min, la presión del aire de atomización fue de 1,0 bar (101 kPa) y la presión de aire del patrón fue de 1,5 bar (152 kPa).

La Tabla 5 resume los sistemas de revestimiento y los datos de atomización de suspensión medidos presentados en las Fig. 2A-D y Fig. 3A-D. Sorprendentemente, a pesar de exhibir viscosidades de suspensión más altas, el revestimiento del Ejemplo 1 produce gotas notablemente más finas en la atomización, independientemente de si el líquido de revestimiento se pulverizó al 20 % o al 25 % de sólidos.

Ambos sistemas de revestimiento producen distribuciones de tamaño de gota bi-modal. Sin embargo, en el caso del revestimiento del Ejemplo 1, existe una mayor contribución de la distribución de gotas más finas, mientras que en el caso del revestimiento del Ejemplo comparativo 2, la contribución de la distribución de gotas más gruesas es más evidente.

Tabla 5: Resumen de los sistemas de revestimiento y los datos de atomización en suspensión medidos de las Fig. 2A-D y Fig. 3A-D

figura	ID	revestimiento		distribución del tamaño de partícula (µm)		
		sólidos totales	distancia de la pistola al lecho (cm)	D <sub>v</sub> 10	D <sub>v</sub> 50	D <sub>v</sub> 90
2A	Ejemplo comparativo 2	20 %	2	9,98	34,89	107,60
2B	Ejemplo comparativo 2	20 %	12	10,19	32,68	75,98
2C	Ejemplo comparativo 2	25 %	2	11,36	37,81	110,16
2D	Ejemplo comparativo 2	25 %	12	14,02	43,62	126,28
3A	Ejemplo 1	20 %	2	9,27	23,75	74,02
3B	Ejemplo 1	20 %	12	9,18	23,60	53,94
3C	Ejemplo 1	25 %	2	8,39	23,72	88,97
3D	Ejemplo 1	25 %	12	8,86	21,70	55,58

### Ejemplo comparativo 3

El revestimiento del Ejemplo 1 y el revestimiento del Ejemplo comparativo 2 se aplicaron cada uno a lotes de 2 kg de comprimidos de placebo redondos, convexos y no recubiertos en un dispositivo de revestimiento Vector LDCS equipado con una cubeta totalmente perforada de 2,5 l usando las condiciones de proceso descritas en la Tabla 6.

Tabla 6: Condiciones del proceso de revestimiento usadas para crear comprimidos recubiertos de acuerdo con el Ejemplo comparativo 2

parámetro	valor
<b>ajustes fijos</b>	
Diámetro de la boquilla de pulverización (mm)	1,0
Carga de la cubeta (kg)	2,0
Flujo de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	102
Temperatura de entrada (°C)	60
Presión de aire de patrón (bar)	1,0
Velocidad de giro (rpm)	22
<b>configuración variable</b>	
Sólidos de revestimiento (% en p/p)	15-25
Velocidad de pulverización (g/min)	9-16
Presión de aire de atomización (bar)	0,7-1,4

Las Fig. 4A y 4B muestran comprimidos recubiertos con el revestimiento del Ejemplo 1 y el revestimiento del Ejemplo comparativo 2, respectivamente, aplicados cada uno con un 15 % de sólidos con una velocidad de pulverización de 9 g/min y una presión de aire de atomización de 1,4 bar (141 kPa). Las Figs. 5A-B muestran comprimidos recubiertos con el revestimiento del Ejemplo 1 y el revestimiento del Ejemplo comparativo 2, respectivamente, aplicados cada uno al 20 % de sólidos con una velocidad de pulverización de 12,5 g/min y una presión de aire de atomización de 1,0 bar (101 kPa). A pesar de su mayor viscosidad, un revestimiento de alto contenido de sólidos de esta invención (Ejemplo 1) produjo comprimidos recubiertos más lisos y más uniformes que el revestimiento del Ejemplo comparativo 2, como se indica en la Fig. 4A-B y la Fig. 5A-B por microscopía digital Hirox.

Al mismo tiempo, los comprimidos recubiertos con la fórmula del Ejemplo 1 exhiben indentaciones más nítidas y mejor definidas que las del revestimiento del Ejemplo comparativo 2.

5 Los comprimidos recubiertos de este ejemplo también se evaluaron en cuanto a la rugosidad de la superficie recubierta, medida mediante perfilometría de barrido de luz (Nanovea CHR 150, Microphotonics Inc.). La Fig. 6 es el gráfico de superficie de respuesta para la rugosidad superficial para comprimidos recubiertos del Ejemplo 1. La Fig. 7 es el gráfico de superficie de respuesta para la rugosidad superficial para comprimidos recubiertos del Ejemplo comparativo 2. Los valores de rugosidad superficial, Sq, para los comprimidos recubiertos con el revestimiento del Ejemplo 1 fue consistentemente menor que los valores medidos para el Ejemplo comparativo 2. Estos datos indican  
10 que la naturaleza del sistema de revestimiento empleado tuvo el mayor impacto sobre los valores de rugosidad obtenidos, seguido de la velocidad de pulverización.

15 Los resultados de este ejemplo son contradictorios. La monografía de M.E. Aulton y A.M. Twitchell titulado, "Film Coat Quality", capítulo 13 del libro Pharmaceutical Coating Technology (G. Cole, et al., Informa Healthcare, 2007), que se incorpora en la presente invención como referencia, demostró que la rugosidad de la superficie aumenta a medida que aumenta el contenido de sólidos y la viscosidad de la solución del revestimiento (Tabla 7). Con el 20 % de sólidos totales, el revestimiento del Ejemplo 1 poseía una viscosidad más alta, pero daba comprimidos más lisos, visualmente más uniformes que el revestimiento del Ejemplo comparativo 2 hecho al 15 % y al 20 % de sólidos totales, que tienen una viscosidad menor.  
20

Tabla 7: Rugosidad de la superficie en función del contenido de sólidos del revestimiento y la viscosidad de la solución (datos de Aulton y Twitchell, *ibid.*)

contenido de sólidos de revestimiento	viscosidad de la solución (cP)	rugosidad superficial (µm)
6 % en p/p	45	1,83
9 % en p/p	166	2,53
12 % en p/p	520	3,51

## 25 Ejemplo 2

Se desarrolló una fórmula de revestimiento de esta invención que contenía la composición mostrada en la Tabla 8. Se realizó una suspensión de este revestimiento con un 22,5 % de sólidos totales en agua.

Tabla 8: Fórmula de revestimiento del Ejemplo 2

ingrediente	nivel de adición en base seca (p/p)	
HPMC	tipo 2910, 6 cP	25,00 %
copovidona	Plasdone® S-630	22,50 %
polietilenglicol	tipo 3350	9,50 %
polidextrosa	Litesse® Two	15,00 %
triglicéridos de cadena media	Miglyol® 810	3,00 %
dióxido de titanio		24,41 %
FD & C Blue No. 2 Lake (13 %)		0,25 %
FD & C Red No. 40 Lake (15 %)		0,12 %
FD & C Yellow No. 6 Lake (18 %)		0,22 %
<b>total</b>		<b>100,00 %</b>

30 El revestimiento del Ejemplo 2 se aplicó a 2 kg de comprimidos de ibuprofeno usando un dispositivo de revestimiento Vector LDCS equipado con una cubeta totalmente perforada de 2,5 l. Las condiciones del proceso de revestimiento usadas se muestran en la Tabla 9.

35 Tabla 9: Condiciones del proceso usadas para la aplicación de revestimiento del Ejemplo 2

parámetro	valor
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	38
Velocidad de pulverización (g/min)	15
Presión de aire de atomización (bar)	2
Presión de aire de patrón (bar)	2,3
Diámetro de la boquilla de pulverización (mm)	1,0
Flujo de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	102
Velocidad de giro (rpm)	20
Sólidos de revestimiento (% en p/p)	22,5

Los comprimidos recubiertos se colorearon uniformemente, se alisaron y tienen una excelente definición del logotipo. La Fig. 8 es una fotomicrografía de uno de los comprimidos recubiertos de este Ejemplo.  
40

**Ejemplo 3**

Se desarrolló una fórmula de revestimiento de esta invención que contenía la composición que se muestra en la Tabla 10. Se realizó una suspensión de este revestimiento con el 20 % de sólidos totales en agua.

5

Tabla 10: Fórmula de revestimiento del Ejemplo 3

<b>ingrediente</b>		<b>nivel de adición en base seca (p/p)</b>
HPMC	tipo 2910, 6 cP	25,0 %
copovidona	Plasdone® S-630	22,5 %
polietilenglicol	tipo 3350	9,5 %
polidextrosa	Litesse® Two	15,0 %
triglicéridos de cadena media	Miglyol® 810	3,0 %
dióxido de titanio		25,0 %
<b>total</b>		<b>100,0 %</b>

El revestimiento del Ejemplo 3 se aplicó a 0,45 kg de comprimidos multivitamínicos usando un dispositivo de revestimiento Vector LDCS equipado con una cubeta totalmente perforada de 0,5 l. Las condiciones del proceso de revestimiento usadas se muestran en la Tabla 11.

10

Tabla 11: Condiciones del proceso usadas para la aplicación de revestimiento del Ejemplo 3

<b>parámetro</b>	<b>valor</b>
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	45
Velocidad de pulverización (g/min)	4
Presión de aire de atomización (bar)	2
Diámetro de la boquilla de pulverización (mm)	0,7
Flujo de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	76
Velocidad de giro (rpm)	35
Sólidos de revestimiento (% en p/p)	20

Los comprimidos multivitamínicos de este ejemplo contenían un alto nivel de fitosteroles, un componente ceroso, en su composición, lo que los convierte en un sustrato difícil de recubrir y lograr la adhesión de la película. Los comprimidos recubiertos resultantes se colorearon uniformemente y tenían una excelente claridad del logo.

15

**Ejemplo 4**

El revestimiento del Ejemplo 2 se preparó con el 22,5 % de sólidos en agua. Esta suspensión de revestimiento se usó para recubrir comprimidos multivitamínicos en un dispositivo de revestimiento Vector LDCS equipado con una cubeta totalmente perforada de 2,5 l de acuerdo con las condiciones del proceso que se muestran en la Tabla 12.

20

Tabla 12: Condiciones de proceso usadas para la aplicación de revestimiento del Ejemplo 4

<b>parámetro</b>	<b>valor</b>
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	42
Velocidad de pulverización (g/min)	11
Presión de aire de atomización (bar)	1,8
Presión de aire de patrón (bar)	2,0
Diámetro de la boquilla de pulverización (mm)	1,0
Flujo de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	102
Velocidad de giro (rpm)	23
Sólidos de revestimiento (% en p/p)	22,5

25

Los comprimidos multivitamínicos sin revestimiento tenían una apariencia moteada (Fig. 9A). El revestimiento de este Ejemplo enmascaró completamente el color subyacente del comprimido multivitamínico y produjo una comprimido recubierto de color uniforme (Fig. 9B).

**Ejemplo 5**

Se desarrolló una fórmula de revestimiento de esta invención que contenía la composición mostrada en la Tabla 13. Se realizó una suspensión de este revestimiento con un 18 % de sólidos totales en agua.

35

Tabla 13: Fórmula de revestimiento del Ejemplo 5

<b>ingrediente</b>		<b>nivel de adición en base seca (p/p)</b>
HPMC	tipo 2910, 6 cP	27,5 %
copovidona	Plasdone® S-630	21,0 %

## ES 2 674 271 T3

polietilenglicol	tipo 3350	9,5 %
polidextrosa	Litesse® Two	14,0 %
triglicéridos de cadena media	Miglyol® 810	3,00 %
dióxido de titanio		21,0 %
FD & C Blue No. 2 Lake (13 %)		0,8 %
FD & C Blue No. 1 Lake (12 %)		3,2 %
<b>total</b>		<b>100,0 %</b>

5 El revestimiento del Ejemplo 5 se aplicó a 14,7 kg de comprimidos en forma de comprimidos oblongos que contienen 500 mg de paracetamol con 25 mg de HCl de difenhidramina. El revestimiento se aplicó utilizando un CompuLab Coater (Thomas Engineering) equipado con una cubeta de 24 pulgadas totalmente perforada y 2 boquillas de pulverización 1/4JAU (Spraying Systems). Las condiciones del proceso de revestimiento usadas se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Condiciones del proceso usadas para la aplicación de revestimiento del Ejemplo 5

<b>parámetro</b>	<b>valor</b>
Temperatura de entrada (°C)	77
Temperatura de escape (°C)	52
Velocidad de pulverización (g/min)	58
Presión de aire de atomización (bar)	3,4
Flujo de aire de proceso (m <sup>3</sup> /h)	680
Velocidad de giro (rpm)	10-12
Sólidos de revestimiento (% en p/p)	18

10 Los comprimidos recubiertos resultantes eran lisos, de color uniforme y no presentaban defectos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de revestimiento en forma de un polvo seco, que fluye libremente, y que comprende cantidades efectivas de:
- 5 (i) del 25 % al 66 % de un éter de celulosa soluble en agua;  
(ii) del 0,5 % al 60 % de un copolímero de poli (N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP/VA);  
(iii) del 0,1 % al 45 % de un agente formador de película a base de D-glucosa, seleccionado entre maltodextrina y polidextrosa;
- 10 (iv) y del 6 % al 22 % de un plastificante;
- en donde dicho copolímero de PVP/VA contiene desde el 55 % de N-vinil-2-pirrolidona:45 % de acetato de vinilo hasta el 99 % de N-vinil-2-pirrolidona:1 % de acetato de vinilo.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho éter de celulosa soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa sódica (CMC Na), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y metil celulosa. (MC).
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho plastificante se selecciona del grupo que consiste en citratos, triglicéridos de cadena media, ftalatos, glicoles, estearatos y triacetina.
4. Un método para recubrir sustancias sólidas que comprende las etapas de (a) crear una suspensión de revestimiento que comprende cualquiera de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 3, (b) formar una capa sobre dicha sustancia sólida aplicando dicha suspensión de revestimiento y (c) secar dicha capa sobre dicha sustancia sólida.
- 25 5. El método de la reivindicación 4, en el que la suspensión de revestimiento tiene un contenido total de sólidos en agua del 20 % (p/p) o más.
- 30 6. El método de la reivindicación 5, en el que el contenido total de sólidos es del 25 % (p/p) o más.
7. El método de la reivindicación 4, en el que dicha sustancia sólida es un sólido agrícola, nutricional o farmacéutico.
- 35 8. El uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el revestimiento de un sólido agrícola, nutricional o farmacéutico.

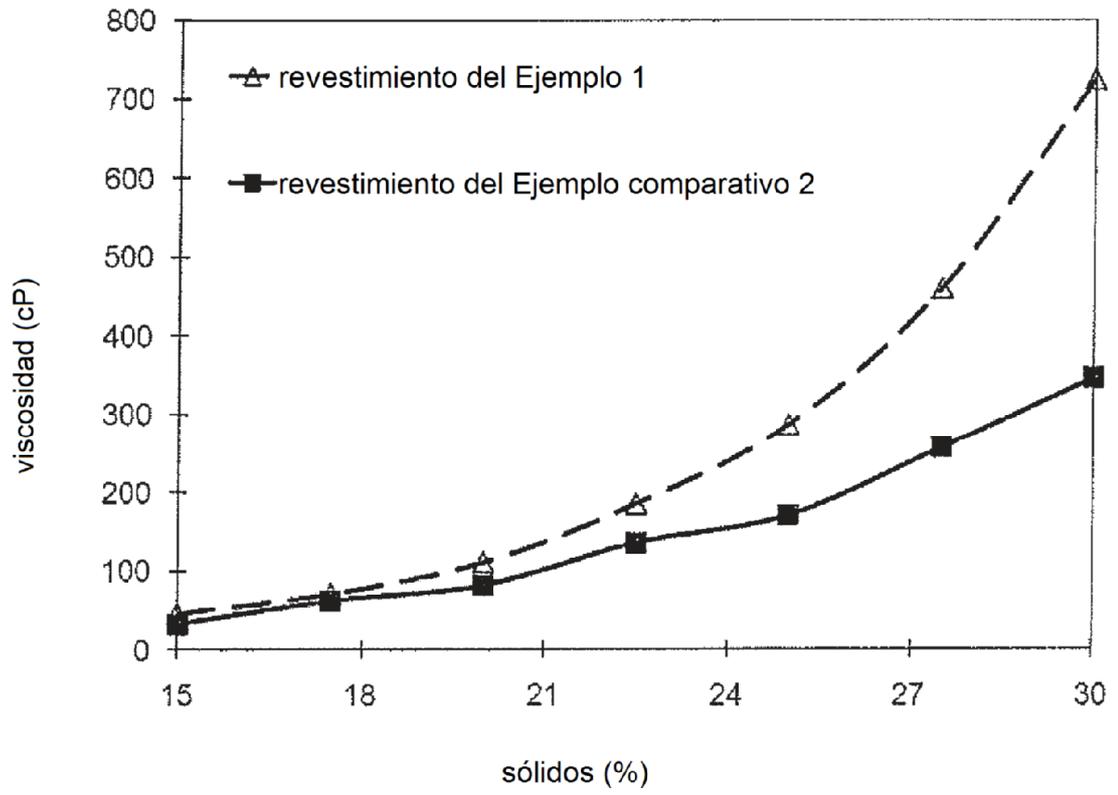


Fig. 1

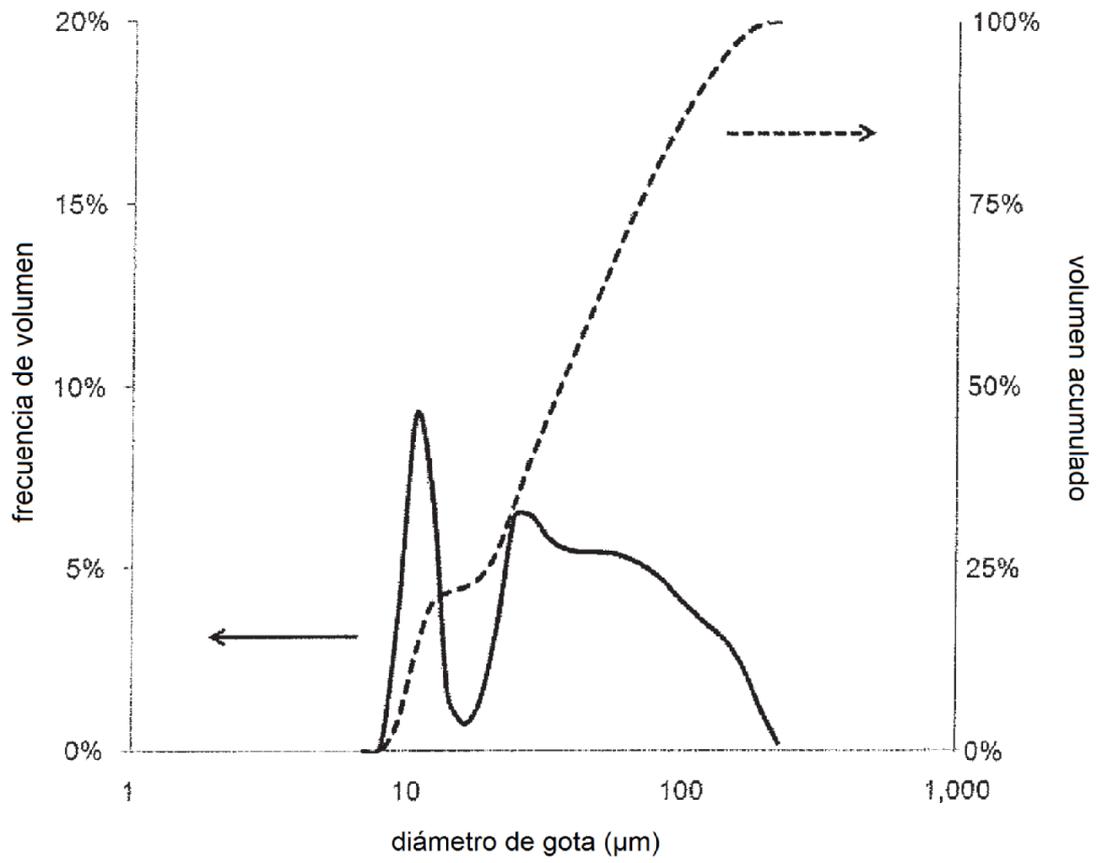


Fig. 2A

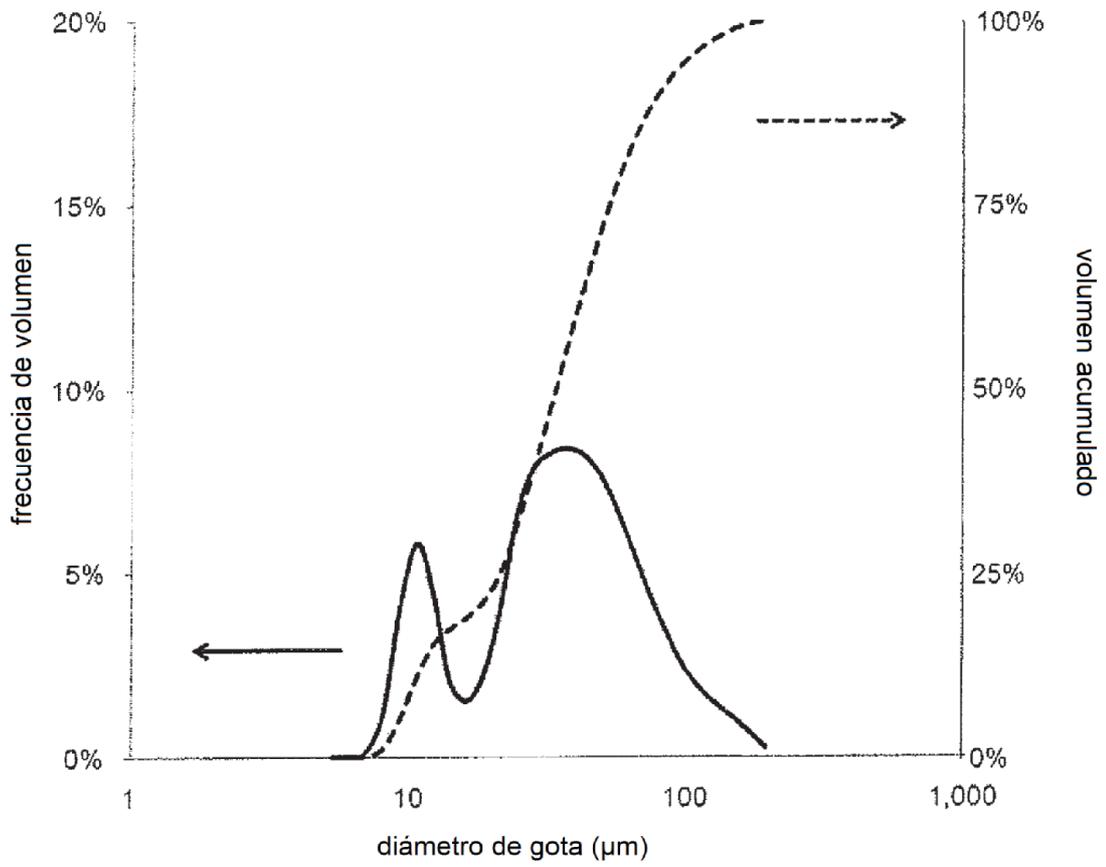


Fig. 2B

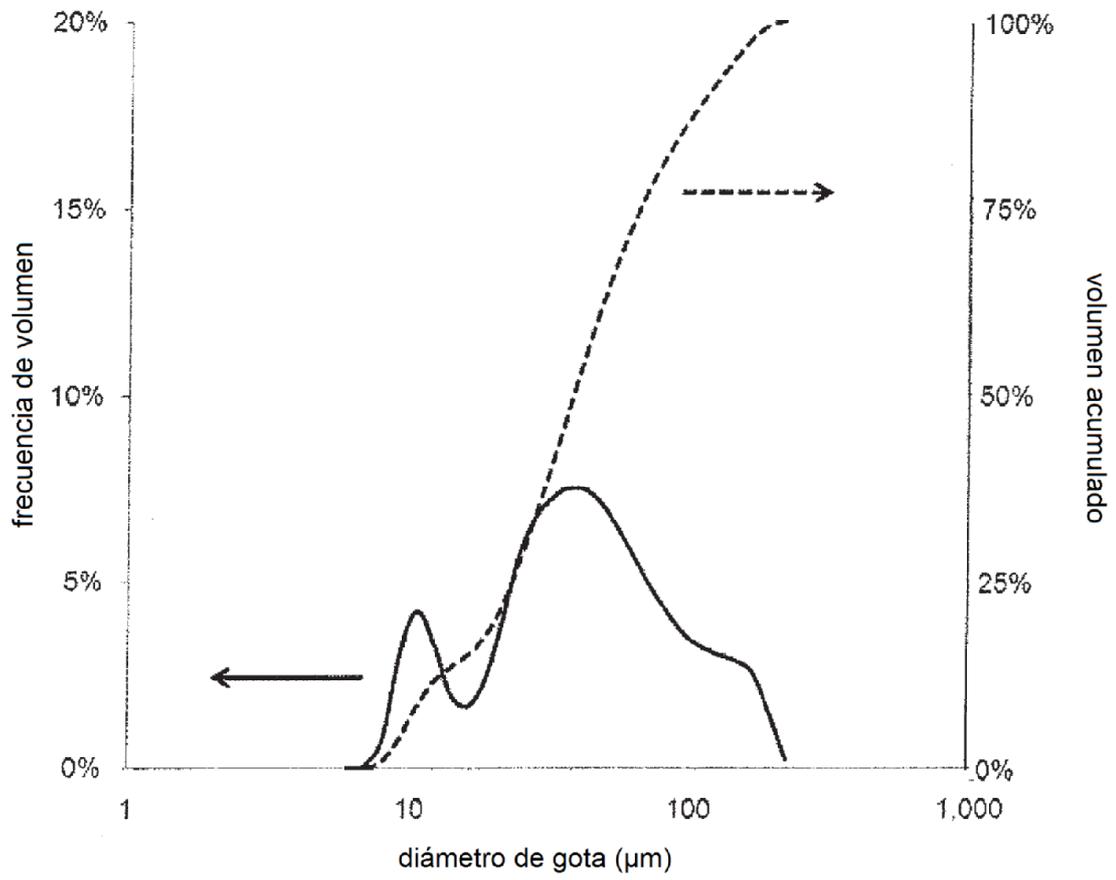


Fig. 2C

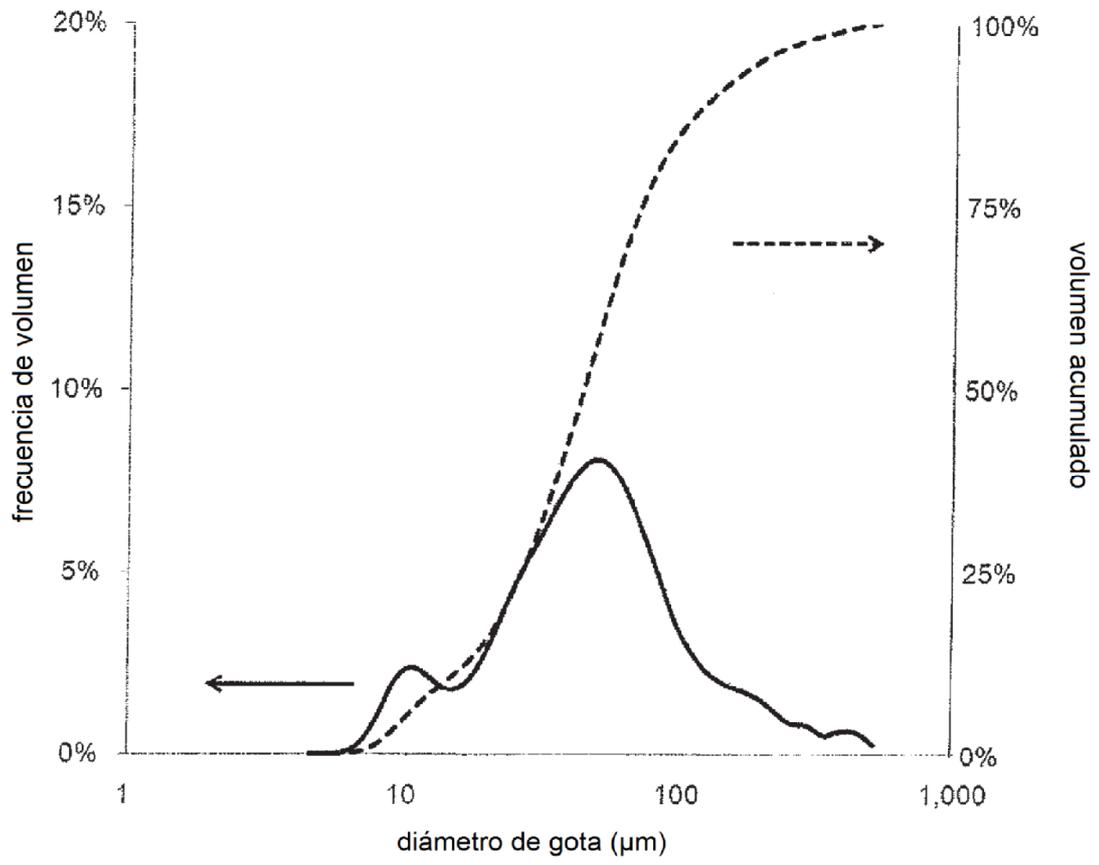


Fig. 2D

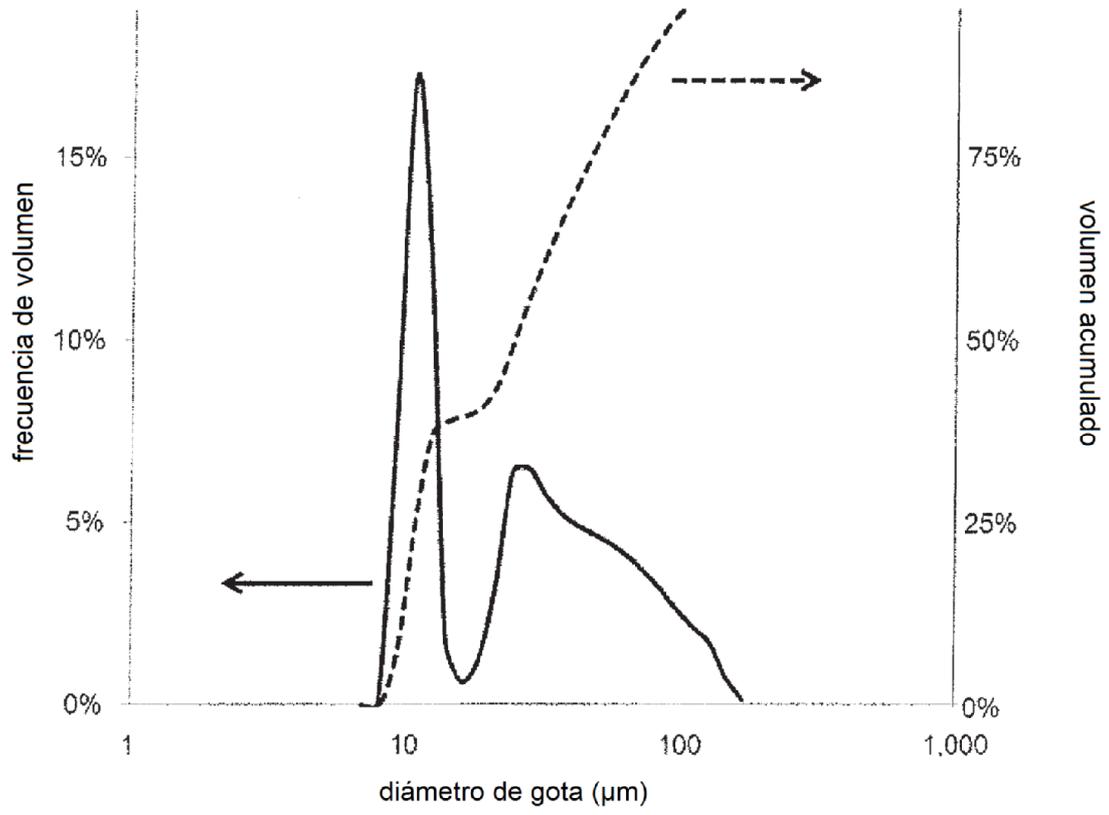


Fig. 3A

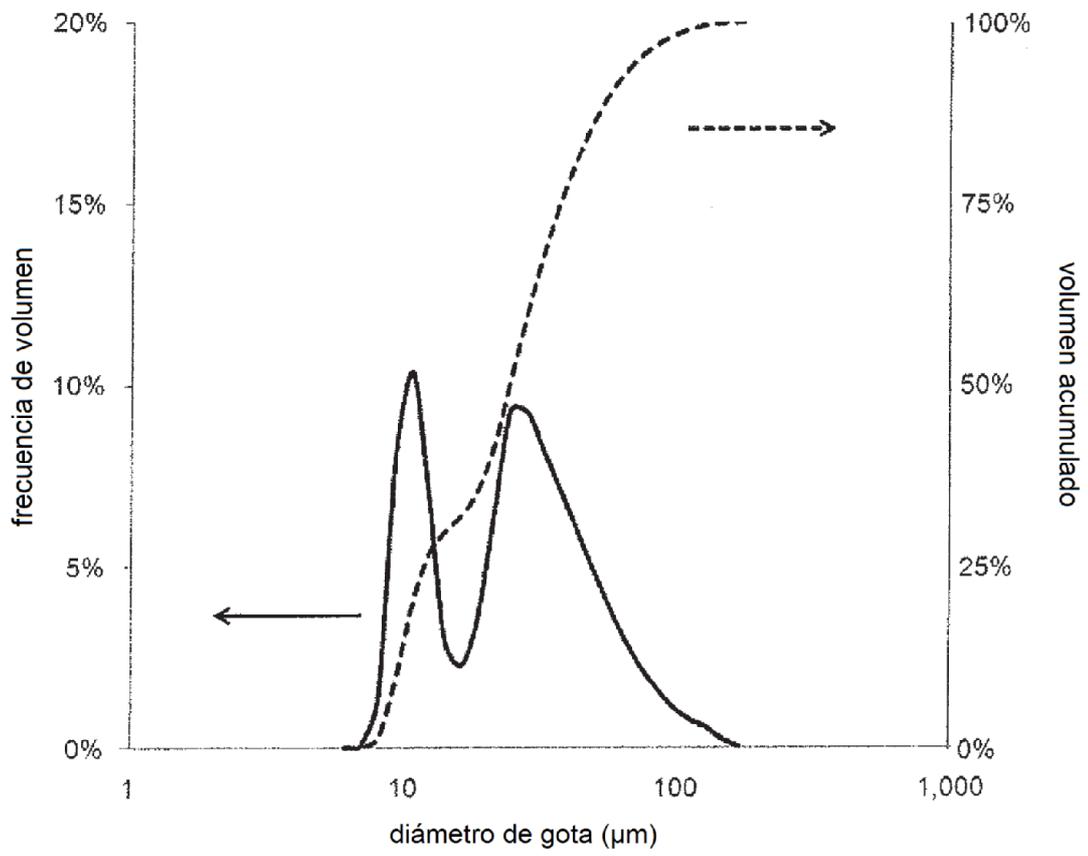


Fig. 3B

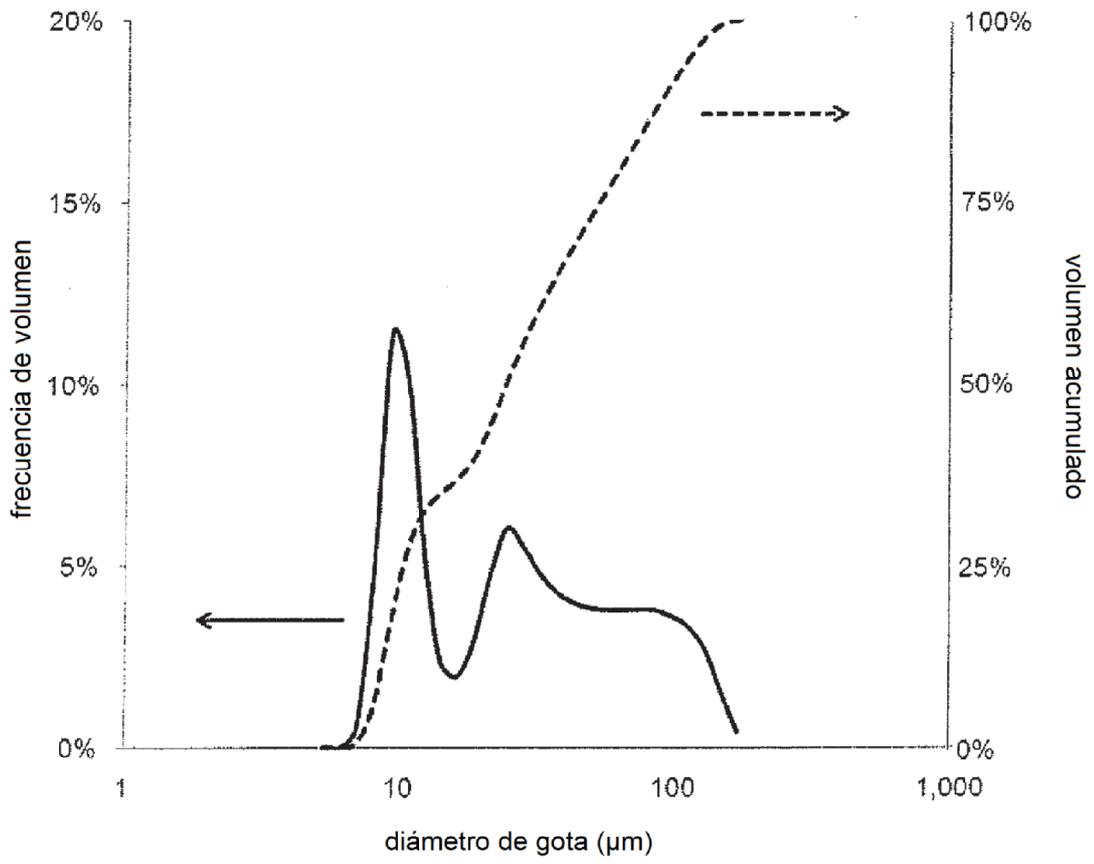


Fig. 3C

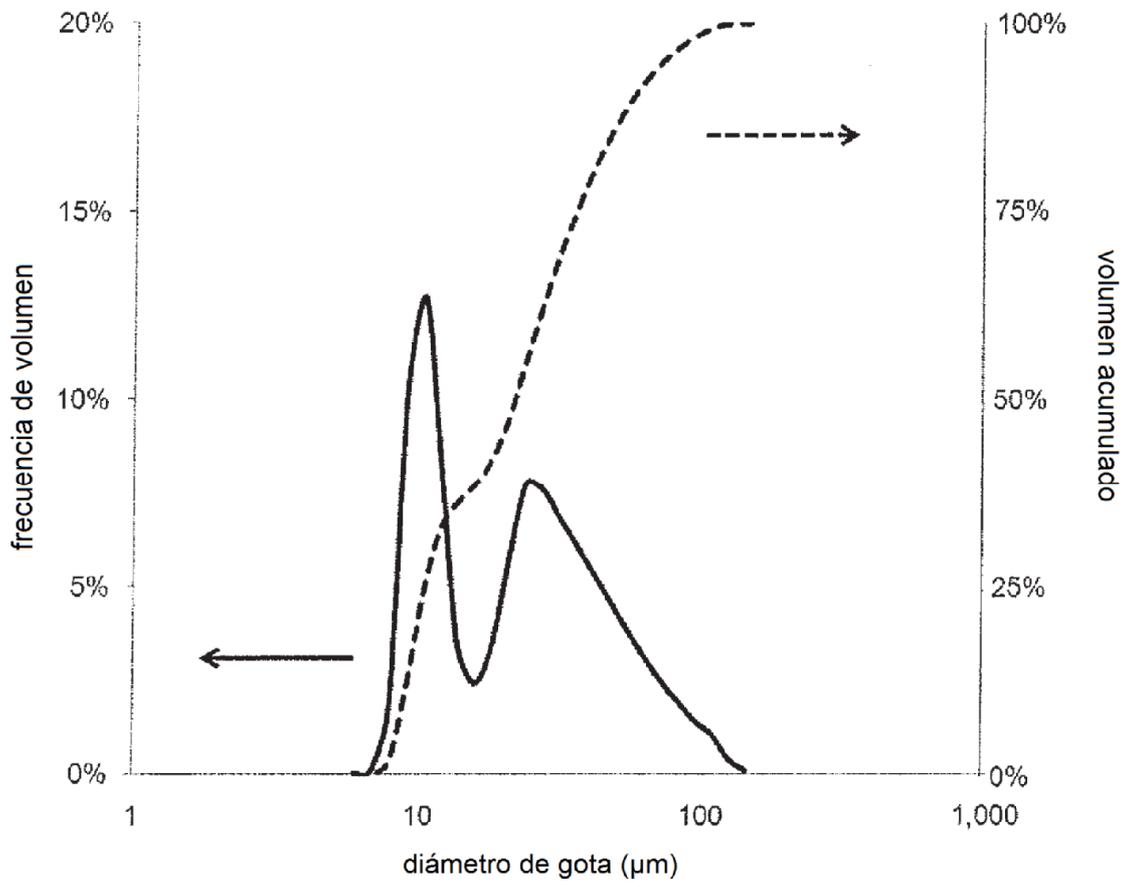


Fig. 3D

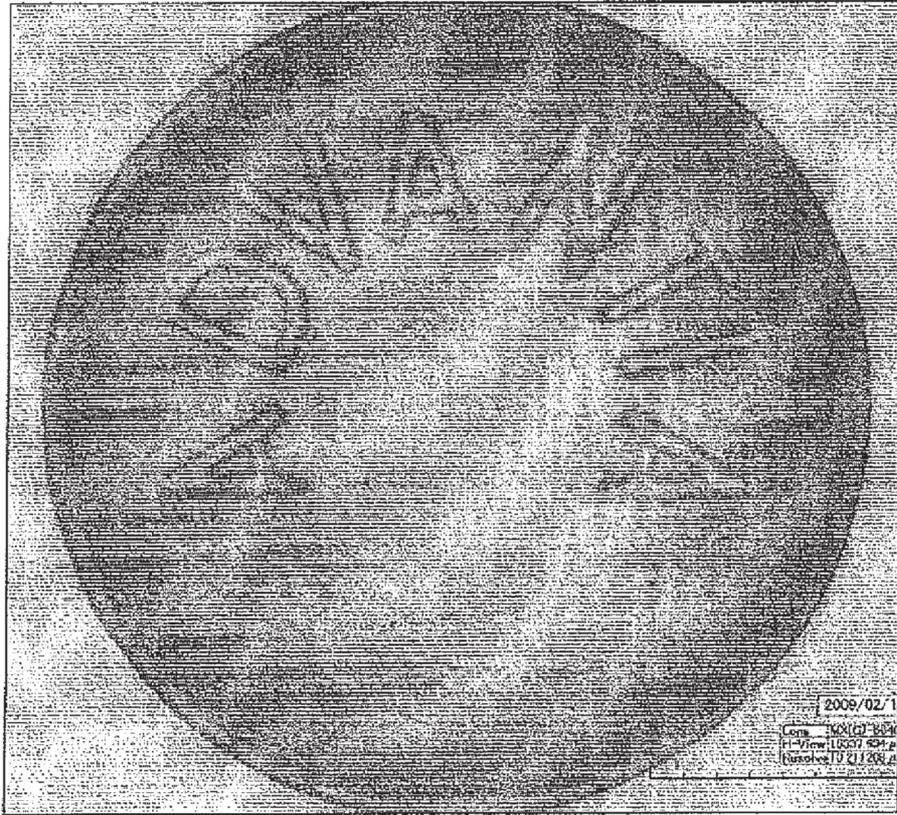


Fig. 4A

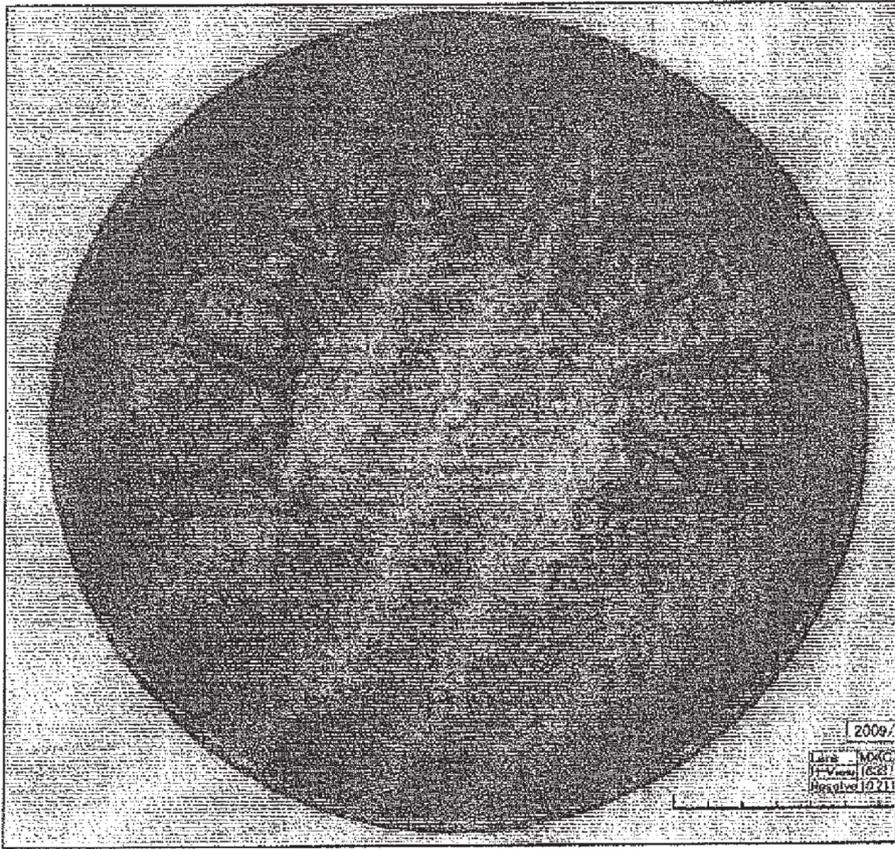


Fig. 4B

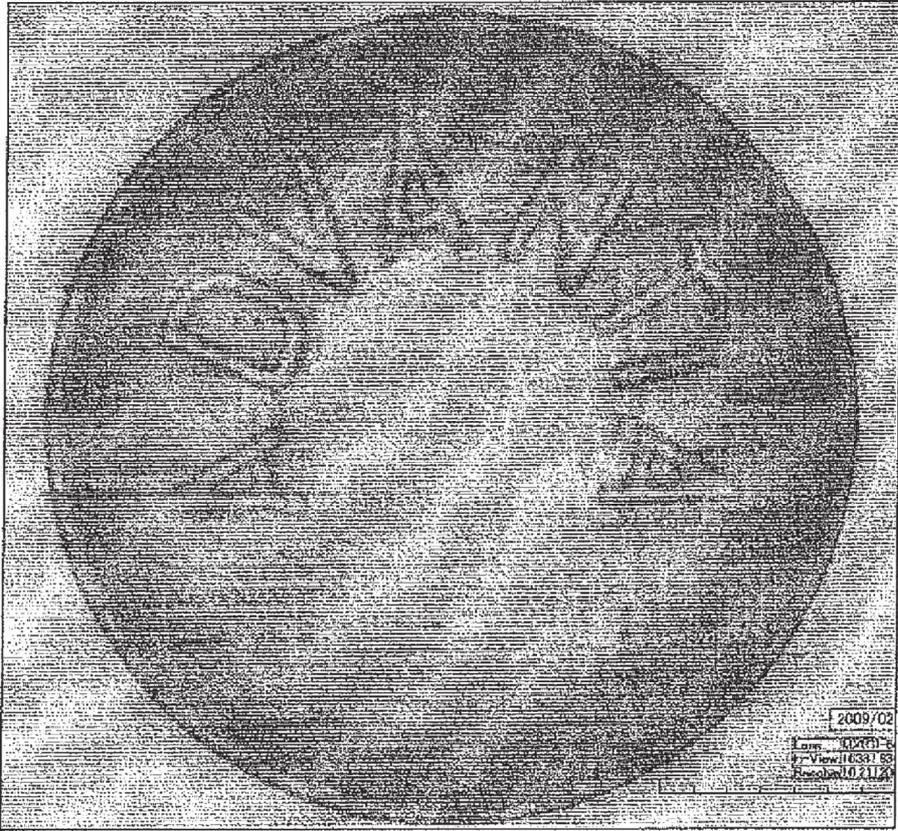


Fig. 5A



Fig. 5B

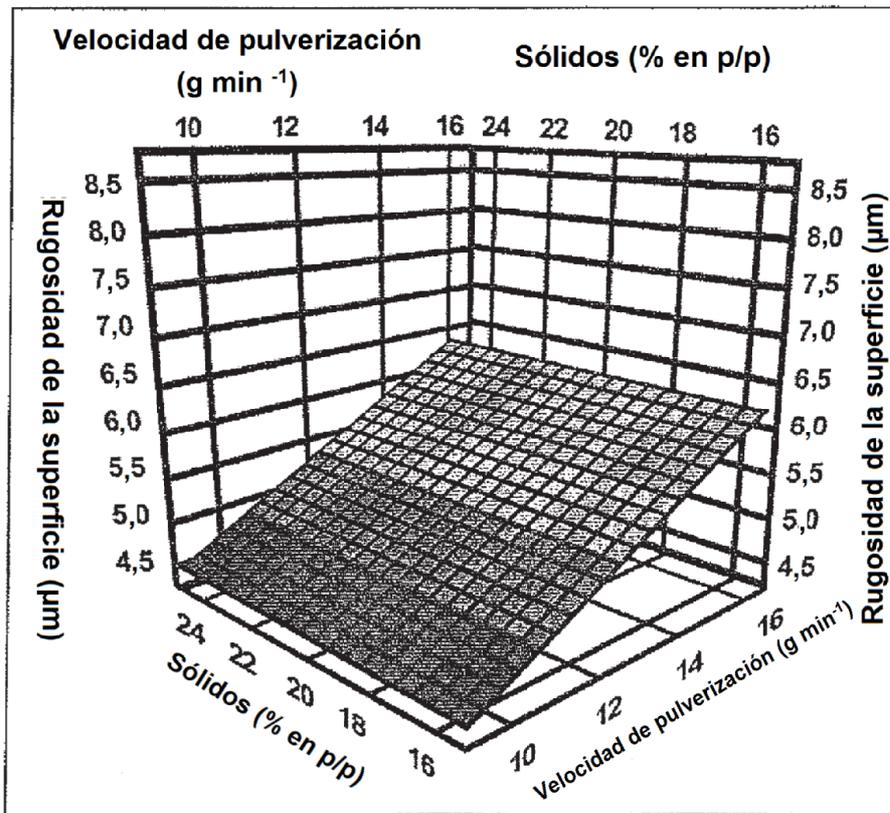


Fig. 6

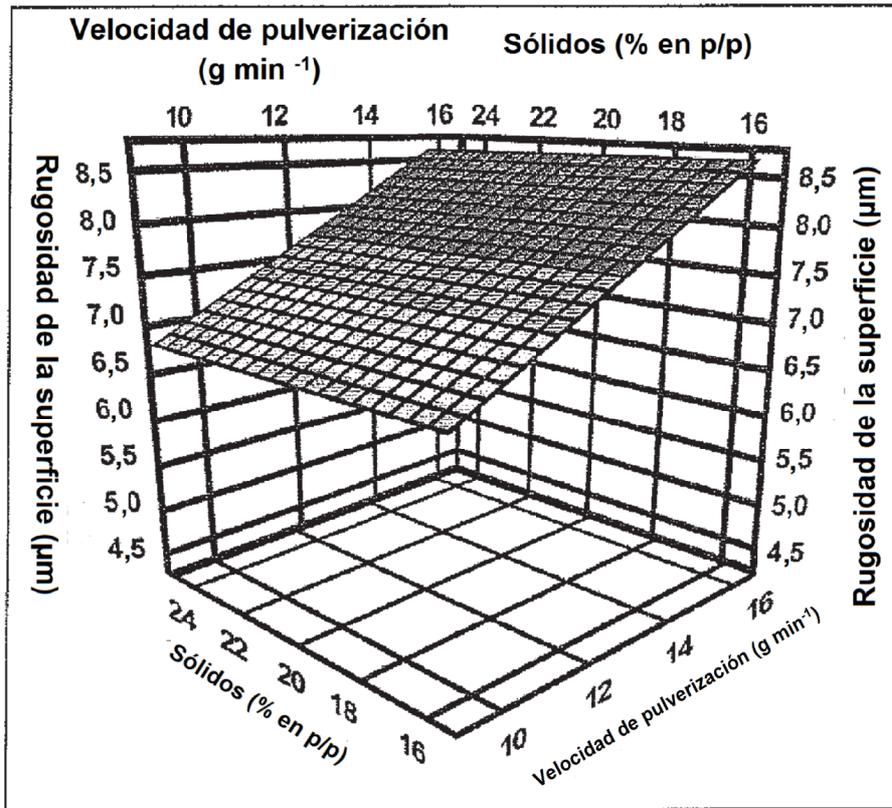


Fig. 7

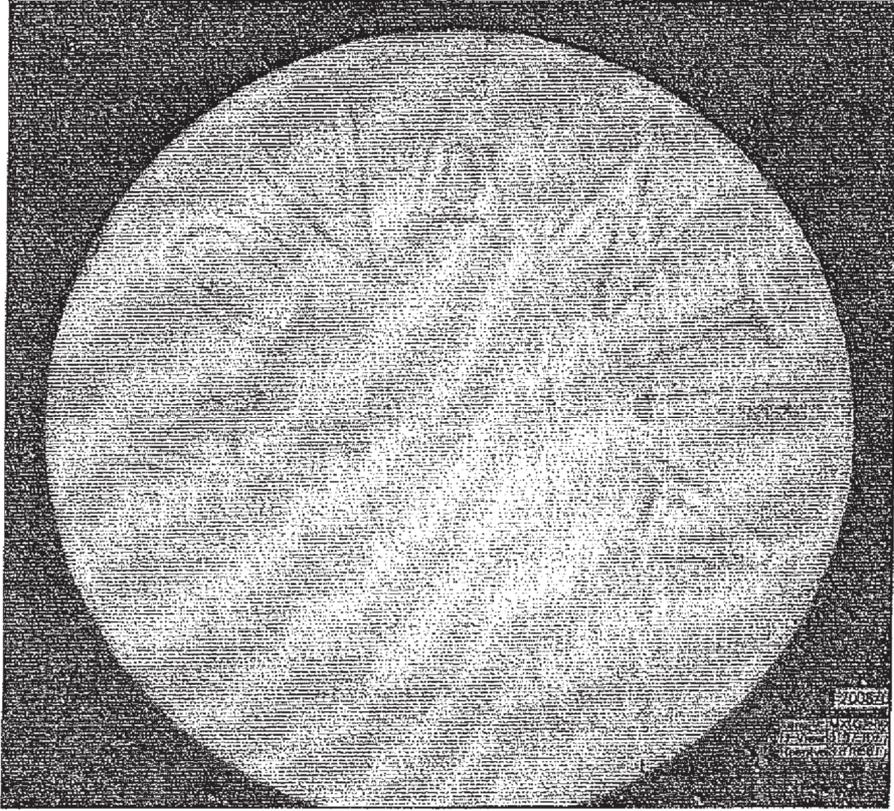


Fig. 8

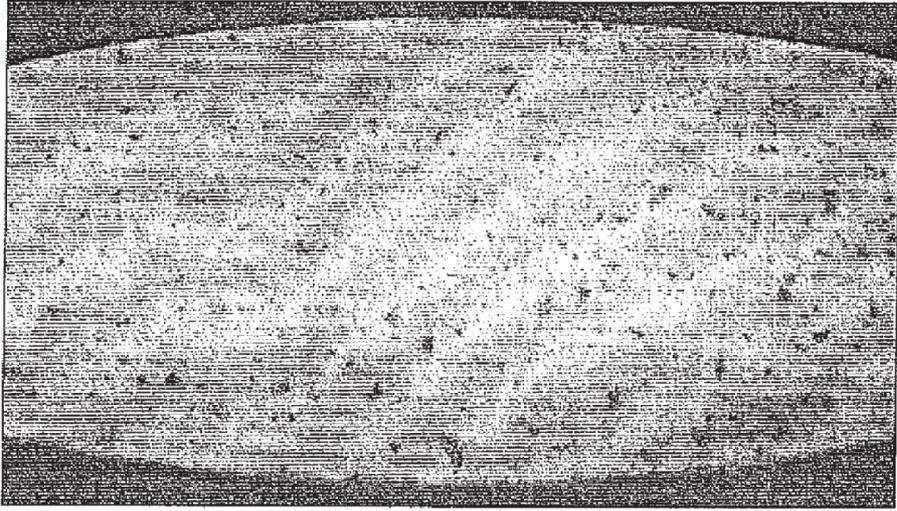


Fig. 9A

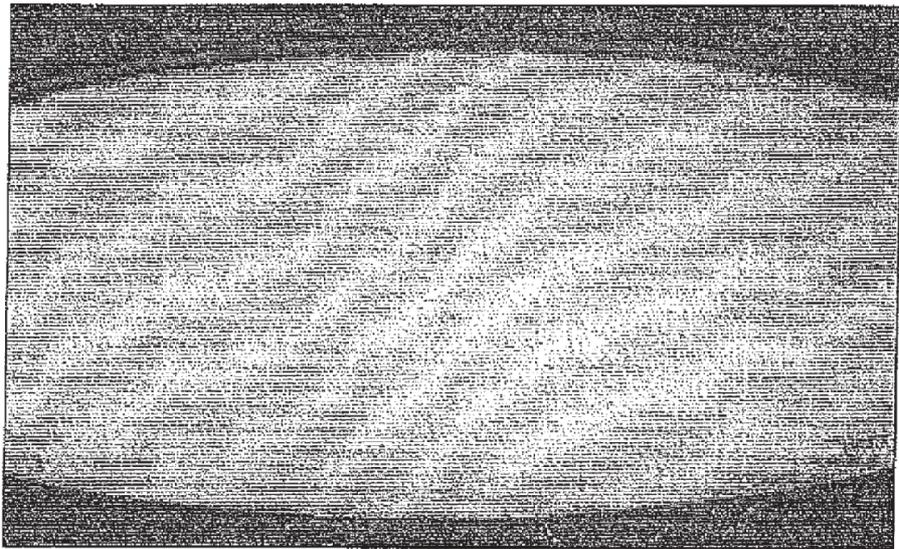


Fig. 9B